Aus der II. Medizinischen Klinik der Universität München
Vorstand: Prof. Dr. *A. Schittenhelm*

Untersuchungen über Thyreotoxikosen in Bayern

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der Medizin

verfaßt und einer

Hohen Medizinischen Fakultät der Bayerischen

Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Heinz Velte
aus Darmstadt

Juni 1939

Druck der Universitätsdruckerei H. Stürtz A.G., Würzburg

Gedruckt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität München

Referent: Prof. Dr. *A. Schittenhelm*

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Sonderdruck aus
„Zeitschrift für klinische Medizin", 137. Band, 4. Heft
(Verlag von Julius Springer, Berlin W 9)

Die Thyreotoxikosen sind, wie aus verschiedenen Angaben und Berichten hervorgeht [1], in ihrer Entstehung und in ihrem Verlauf in hohem Maße von der Gegend abhängig, in der sie vorkommen. Deshalb war es die erste Aufgabe dieser Arbeit über „Thyreotoxikosen in Bayern" zu untersuchen, ob Besonderheiten in der geographischen Verteilung festzustellen sind, sowohl in bezug auf die Orte, in denen die Erkrankung zum Ausbruch gekommen ist, als auch in bezug auf die Herkunft der Erkrankten. Hierbei interessierte vor allem der Zusammenhang der Thyreotoxikosen mit den Kropfendemiegebieten. Denn von mancher Seite wird die Ansicht vertreten [2], daß die Verkropfung einen gewissen Schutz gegen Thyreotoxikosen bilde, da die kropfig entartete Schilddrüse in geringerem Maße zu einer Hyperfunktion neige.

Aus dieser Kropffrage ergab sich dann die Frage nach dem Zusammenhang von Jod und Thyreotoxikose; denn gerade in den Kropfgebieten spielt der sog. Jod-Basedow eine große Rolle, da sowohl die ärztlich verordnete, wie vor allem die „wilde" Jodbehandlung der Struma weitverbreitet ist.

Außer diesen mehr örtlich bedingten Fragen wurde die Beziehung der Thyreotoxikosen zu innersekretorischen Belastungen wie Pubertät, Schwangerschaft und Klimakterium ganz besonders beachtet, denn bei der Entstehung der Thyreotoxikosen sind außer den äußeren Faktoren die inneren Drüsen und Störungen ihres Zusammenwirkens von ausschlaggebender Bedeutung.

Als Material für diese Untersuchungen standen sämtliche Fälle von Thyreotoxikosen (jeden Grades) von drei Münchner Kliniken aus den letzten 10 Jahren zur Verfügung Die überwiegende Mehrzahl der Fälle stammt aus der Chirurgischen Abteilung des Krankenhauses Nymphenburg (Direktor Prof. Dr. *Schindler*). Es handelt sich also um ein völlig auslesefreies Material von Fällen, deren Zahl nur von der Antwortbereitschaft der Patienten bestimmt wurde. Nachdem alle ungenügenden Antworten ausgeschieden waren, kamen für die endgültige Bearbeitung

1000 brauchbare Fälle in Frage, die neben den gut und klar beantworteten Fragen einen Auszug aus der Krankengeschichte enthielten. Gefragt wurde:

1. nach dem Geburtsort und sämtlichen Wohnorten (einschließlich Aufenthaltsdauer) des Patienten und seiner Eltern,

2. nach der Entstehungszeit und der Art der Beschwerden,

3. nach dem Auftreten eines Kropfes (mit Zeitangabe) und damit in Verbindung die Frage nach Jodgaben in irgendwelcher Form, sei es gegen den Kropf oder aus anderen Gründen. Außerdem wurde nach der Kinderzahl gefragt und bei Frauen nach Angaben über Menarche (und eventuell Regelbeschwerden), dem Datum der Entbindungen (und Fehlgeburten) und des Klimakteriums. Aus den recht oft ausführlichen Antworten wurden für jeden Fall die wesentlichen Angaben in einem einheitlichen Schema zusammengestellt, um für die Auswertung klare Vergleichsmöglichkeiten zu haben.

An Hand der Krankengeschichten, die besonders vom Krankenhaus Nymphenburg sehr eingehend und sorgfältig geführt waren, wurden die tausend Fälle geordnet nach schweren, mittleren und leichten Thyreotoxikosen; dabei wurde nur nach der Schwere und Vollzähligkeit der Symptome vorgegangen, ohne auf die sonst üblichen, sehr uneinheitlichen und vielgestaltigen Einteilungen Rücksicht zu nehmen. Unter dem Begriff Thyreotoxikosen sollen deshalb hier allgemein alle die Krankheitsbilder verstanden sein, die in ihren Symptomen auf eine Überfunktion der Schilddrüse hinweisen. Zu den *schweren Fällen* wurden bei dieser Einteilung alle diejenigen gerechnet, deren Grundumsatz über 160% betrug aber nur dann, wenn dabei eine stärkere Gewichtsabnahme zu verzeichnen war und die übrigen Erscheinungen einer Thyreotoxikose (wie Tremor, Tachykardie, depressive Stimmung usw.) ausgesprochen vorhanden waren. Unter dieser Gruppe wurden die Fälle mit allen Zeichen eines ausgesprochenen Basedow (Merseburger Trias), also vor allem auch Exophthalmus und besonderer Stärke der übrigen Symptome gesondert behandelt. Der größere Teil der *mittleren Fälle* umfaßt diejenigen mit einem Grundumsatz zwischen 130—160%, bei dem alle übrigen Symptome auch einwandfrei, aber nicht so hochgradig für Thyreotoxikose sprachen. Zu *leichten Fällen* wurden solche mit geringer erhöhtem Grundumsatz und weniger ausgesprochenen Beschwerden gerechnet. Ausgeschieden wurden nur solche, die trotz der klinischen Diagnose Thyreotoxikose so unklare und leichte Beschwerden zeigten, daß sie ebenso gut als Neurosen mit Struma aufgefaßt werden konnten.

Bei allen späteren Untersuchungen wurde darauf geachtet, ob wesentliche Unterschiede zwischen der Gruppe der schweren, mittleren und leichten Fälle vorhanden seien.

Bei den 1000 bearbeiteten Fällen ist eine *viel stärkere Beteiligung des weiblichen Geschlechts* festzustellen. Nur 14,2% der Erkrankten sind

Männer. Dabei ist die Beteiligung der männlichen Patienten bei der Gruppe der leichten Fälle doppelt so groß, wie bei den mittleren Fällen und auch weit größer als bei den schweren Fällen.

	Frauen	Männer	Verhältnis Frau : Mann
Schwere Fälle .	239	39	6 : 1
Mittlere Fälle .	406	50	8 : 1
Leichte Fälle . .	213	53	4 : 1
	858	142	

Bei der Frage nach der *geographischen Verteilung* der Fälle, wurde für sämtliche Provinzen und Bezirke Bayerns getrennt nach folgenden Gesichtspunkten unterschieden:

1. Wieviel der 1000 Patienten sind in einer bestimmten Gegend geboren und auch dort erkrankt?

2. Wieviel Leute sind erst erkrankt, nachdem sie einer bestimmten Gegend zugezogen sind, und um welche Gegenden handelt es sich dabei?

3. Aus welcher Gegend stammen diese zugezogenen Leute vorwiegend?

Die folgende Tabelle enthält eine Zusammenfassung der Zahlen für die einzelnen Provinzen Bayerns, wobei nur die Zahlen für die Stadt und den Bezirk München gesondert vermerkt sind.

In	1. Geboren und erkrankt	2. Zugezogen und erkrankt	3. Geboren und verzogen
Oberbayern (München) . .	419 (237)	414 (297)	211 (22)
Niederbayern	29	20	99
Oberpfalz	7	9	51
Franken	12	9	44
Schwaben	44	36	77
Württemberg	1	0	6
	512	488	488

Es sind also von den 1000 Fällen 419 in Oberbayern (davon 237 in München) dauernd ansässig gewesen und am Orte ihrer Geburt erkrankt. Weitere 414 sind erkrankt, nachdem sie oberbayerischen Bezirken zugezogen sind. (297 davon nachdem sie nach München verzogen sind). Eine verhältnismäßig hohe Zahl von Erkrankungen bei Zugezogenen und dauernd Ansässigen zeigt auch noch Schwaben und Niederbayern.

Aber diese Ergebnisse sind nur sehr beschränkt zu verwerten, da ja alle Fälle unseres Materials in Münchner Kliniken behandelt wurden; aus diesem Umstand erklärt es sich, daß ein hoher Prozentsatz der Patienten aus München und Umgebung stammen muß und daß nur verhältnismäßig wenige aus anderen Gegenden erfaßt werden konnten.

Wenn wir von diesen Fehlern absehen, so bleibt doch noch die Tatsache, daß 297 Patienten erst, nachdem sie in München zugezogen sind, ihre Beschwerden bekamen. Diese Patienten gaben auch häufig an, daß sie zunächst nach einiger Zeit ihren Kropf bekamen und erst dann nach einer

gewissen Zeit die thyreotoxischen Beschwerden. Außerdem erklären einige Patienten, die häufig zwischen München und anderen Orten ihren Wohnsitz wechselten, daß sie eben ihre Beschwerden nur in München hätten, während sie an anderen Orten beschwerdenfrei seien. Bei den Fällen, die in München von Geburt an ansässig waren, ist dagegen ein Kropf meist seit der Jugend vorhanden und die Thyreotoxikose tritt später auf, ausgelöst z. B. durch Entbindungen, Klimakterium, Jodgaben. Viele dieser Patienten, die in Oberbayern und München zugezogen und dann erkrankten, stammen aus Niederbayern, Oberpfalz und Franken, also hauptsächlich aus Gebieten nördlich der Donau. Ein großer Teil von ihnen ist aber nur in Oberbayern selbst von einem Bezirk zu einem anderen verzogen und dann dort erst erkrankt. Solche Bezirke, in denen im Verhältnis zu den übrigen Bezirken besonders viele Thyreotoxikosen unseres Materials zum Ausbruch kamen, sind außer München vor allem Miesbach und Ebersberg, während in anderen Bezirken, wie Erding und Schongau, viele Patienten geboren sind, aber erst erkrankten, nachdem sie in einen der anderen Bezirke verzogen waren (s. Tabelle). Auf besondere Zusammenhänge zwischen Entstehungsursachen der Thyreotoxikosen und geographischer Verteilung wird später noch eingegangen. Bei allen diesen Beobachtungen ist zu bedenken, daß dabei die kleine Zahl (es handelt sich meist nur um 20—30 Fälle aus diesen Bezirken) eine nicht erfaßbare Fehlerquelle ist.

Tabelle der Verteilung der Fälle in Oberbayern (nach Bezirken).

Bezirk	1. Geboren und erkrankt	2. Zugezogen und erkrankt	3. Geboren und verzogen
München	237	297	22
Altötting	14	15	18
Ebersberg	22	6	3
Erding	7	3	14
Freising	9	3	2
Fürstenfeldbruck .	13	11	10
Garmisch	3	11	1
Ingolstadt	14	3	6
Laufen	2	2	4
Landsberg	4	3	8
Miesbach	18	13	4
Pfaffenhofen . . .	12	9	11
Rosenheim . . .	14	7	14
Schongau	5	5	10
Starnberg	16	13	12
Traunstein . . .	10	11	12
Wasserburg . . .	5	8	10
Chiemsee	2	2	7
	407	412	168
Außerhalb Bayern	12	2	43
Zusammen	419	414	211

Für die Fälle mit Basedow lassen sich in bezug auf die Verbreitung in Bayern einige wesentliche Feststellungen treffen. Von den 1000 Patienten mit Thyreotoxikosen jeden Grades haben nur 5,6% alle Symptome eines ausgesprochenen Basedow mit starkem Exophthalmus und 2,1% alle Symptome nur mit geringem Exophthalmus. Es ist dies eine sehr kleine Zahl im Vergleich zu anderen Gebieten (vor allem Norddeutschland), in

denen der echte Morbus Basedow einen weit höheren Prozentsatz der Thyreotoxikosen bildet. Bei diesen schweren Basedowfällen ist die Beteiligung der Männer 10%, bei denen mit leichterem Exophthalmus 33%. Es ergab sich, daß 20% aller dieser Fälle einschließlich ihrer Eltern aus Oberbayern selbst stammen und auch dort erkrankten. Weitere 10% wohnten seit ihrer Geburt in Oberbayern und vor allem München, nur ihre Eltern stammen aus Gebieten nördlich der Donau. Etwa 48% der Fälle kommen selbst aus Gebieten nördlich der Donau (aber nur 3 direkt aus Norddeutschland) und erkrankten erst, nachdem sie nach Oberbayern und vor allem nach München gezogen waren. Etwa 18% der Basedowfälle lebten und erkrankten in Gebieten nördlich der Donau. Die zusammen 30% der in Oberbayern und München dauernd Ansässigen zeigen also, daß auch hier ein ausgesprochener Morbus Basedow entstehen kann.

Zusammenfassend ist zu der Frage der geographischen Verteilung der Thyreotoxikosen in Bayern zu sagen, daß das hier bearbeitete Material keine eindeutigen und klaren Ergebnisse geben konnte, da es wegen seiner Herkunft aus nur Münchener Kliniken eine einseitige Verteilung zeigt, die mit der Erkrankung selbst nichts zu tun hat. Die beigefügten Tabellen könnten nur im Rahmen einer größeren geographischen Untersuchung als Teilergebnis gewertet werden. Diese Untersuchung müßte sich über ganz Bayern erstrecken, zum mindesten aber eine Reihe von anderen Krankenhäusern in den Kropfendemiegebieten erfassen. Die einzelnen Beobachtungen über besondere Häufung der Thyreotoxikose in einigen Bezirken, auch die, trotz der genannten Fehlerquellen hohe Beteiligung Münchens, bei den Fällen die erkrankten, nachdem die Patienten zugezogen sind, geben einige Hinweise auf geographische Besonderheiten. Die mitgeteilten Zahlen über Morbus Basedow sind für den Vergleich der bayer. Thyreotoxikose mit denen anderer Gegenden verwertbar, weil gerade hierbei der Unterschied zu Angaben aus anderen Gebieten auffällt.

Im Zusammenhang mit der geographischen Verteilung der Thyreotoxikosen in Bayern ist die *Kropffrage* von großer Bedeutung; denn dadurch, daß diese 1000 Fälle vorwiegend aus einem Kropfendemiegebiet stammen, zeigen sich gegenüber anderen Gegenden deutliche Verschiedenheiten.

Im Gegensatz zu Beobachtungen, die vor allem in Norddeutschland gemacht werden, haben von den 1000 Fällen aus Münchener Kliniken 586 Frauen und 91 Männer einen Kropf schon vor ihrer Erkrankung. Von diesen haben 291 Frauen und 44 Männer eine Struma schon seit ihrer Jugend (d. h. vor dem 17. Lebensjahr) und 295 Frauen und 47 Männer längere Zeit vor ihrer Erkrankung (mindestens 3 Jahre).

Die restlichen 414 Frauen und 52 Männer bekamen eine Verdickung der Schilddrüse erst kurz vor der Erkrankung oder mit dem Beginn der

Beschwerden. Zum Teil wurde keine Verdickung angegeben. Bei diesen Zahlen ist zu beachten, daß sie auf Angaben der Patienten beruhen. Da aber oft die Beobachtung gemacht wurde, daß selbst ausgesprochene Kröpfe (bei persönlich untersuchten Patienten) entrüstet in Abrede gestellt wurden, werden die Zahlen für Kropf vor der Erkrankung in Wirklichkeit sicher höher liegen.

Es handelt sich also mindestens in der Hälfte der Fälle um eine Struma basedowifikata, und es bleibt festzustellen, durch welche Ursachen und Anstöße nun ein Teil dieser bayerischen Kropfträger eine Thyreotoxikose bekommt, während doch ein weit größerer Teil eine Struma ohne alle thyreotoxischen Beschwerden trägt.

Bei der Suche nach solchen Ursachen stand die *Jodfrage* an erster Stelle. Denn in jedem Kropfgebiet ist der sog. Jod-Basedow eine häufige Erscheinung. Die Frage nach Jodgaben in irgendwelcher Form (sowohl gegen Kropf, als auch aus anderen Gründen) wurde deshalb an die Patienten besonders eingehend und genau gerichtet. Die Auswertung der Antworten ergab, daß 436 Frauen und 66 Männer vor und während ihrer Erkrankung Jod genommen haben, sei es als Vollsalz, oder in Form von anderen Kropfmitteln *, oder jodhaltigen Präparaten.

Die Frage, inwieweit das Jod in diesen Fällen direkt als Ursache oder wenigstens als wichtigster auslösender Faktor nachzuweisen ist, wurde besonders kritisch untersucht, indem

1. nur die Fälle gewertet wurden, in denen die Patienten selbst, oder die Krankengeschichte darauf hinwiesen, daß die Beschwerden unmittelbar auf Jodgaben hin zum Ausbruch gekommen sind.

Da bei der Art der Fragestellung vermieden wurde, die Patienten auf einen etwaigen Zusammenhang der Jodgaben und ihren Beschwerden aufmerksam zu machen, wurden auch

2. diejenigen Fälle verwertet, in denen der Zeitpunkt der Jodgabe mit dem Ausbruch der Beschwerden übereinstimmt, auch wenn die Patienten nicht von selbst auf diesen Zusammenhang hinwiesen.

Gruppe	Frauen	Männer
1.	56	16
2.	19	2
3.	37	4
	112	22

3. Wurden außerdem die Fälle genommen, in denen Jod bei geringen vorhandenen Beschwerden (meist von seiten der Atmung, also unter Umständen nur die Beschwerden der Struma selbst) eine plötzliche und hochgradige Verschlimmerung herbeiführte (besonders Gewichtsabnahme).

Nach dieser scharfen Auslese ist bei 112 Frauen und 22 Männern das Jod als unmittelbare Ursache, oder zum mindesten als unmittelbar auslösendes Moment zu betrachten.

* Indersdorfer Kropfbalsam, Oligohol, Sagitta-Tabletten, Meier-Kropfkur (München, Nußbaumstr.), Hastreiter Kur, Jodostarintabletten, Schilddrüsenpräparate, Jodkali, Eichheimer Balsam usw.

Sicher sind aber außer diesen klaren, eindeutigen Fällen noch mehrere in ihrer Entstehung auf Jod zurückzuführen; vor allem hat in einer weit größeren Zahl der Fälle Jod, das zur Therapie der vorhandenen Beschwerden verwendet wurde, eine deutliche Verschlimmerung hervorgerufen.

Auch bei den 56 Fällen mit ausgesprochenem Basedow haben 32 Patienten Jod genommen und bei 9 Patienten ist der Ausbruch der Erkrankung direkt auf Jod zurückzuführen. Entgegen anderen Angaben[3] sind auch bei diesem sog. sekundären Basedow ein deutlicher Exophthalmus und hochgradige übrige Symptome festzustellen. Auch von diesen 56 Fällen haben 24 Patienten ihren Kropf schon vor der Erkrankung gehabt, darunter 9 Patienten schon seit ihrer Jugend.

Zur Ergänzung der Jodfrage sind noch einige Beobachtungen an unserem Material zu erwähnen. In mehreren Fällen wirkt das Jod erst dann auslösend, wenn es zum zweitenmal gegeben wird; es scheint also bei der ersten Gabe, die oft länger zurückliegt, die Drüse zur Speicherung angeregt und erst bei der zweiten Dosis die übervolle Drüse zur Ausschwemmung gereizt zu haben. Auch im Tierexperiment hat *Zimmerle*[4] gezeigt, daß Jodfütterung von Ratten eine Zunahme der Schilddrüsenentwicklung in ihrer biologischen Wirksamkeit hervorruft. Und *Lenhart*[5] erwähnt, daß durch Jod zunächst eine Zunahme des Kolloidgehaltes der Schilddrüse erzeugt werde; also eine Speicherung und dadurch scheinbare Ruhe für einige Zeit. Diese Tatsache wird ja auch in der präoperativen Jodbehandlung verwertet, um die Ausschüttung des Sekrets für einige Zeit zu hemmen. Die Gefahr des „Überlaufens" dieser übervollen Drüse ist aber bekannt.

Weiter wurde oft von den Patienten mitgeteilt, daß bei Anwendung von Jod der Kropf zwar kleiner wird, zugleich aber mit dem Zurückgehen des dicken Halses die Beschwerden ausbrechen. In diesen Fällen hat also wohl das Jod eine volle Drüse zur Ausschwemmung gereizt, wodurch das Volumen der Drüse kleiner wurde[6]. Diese Angaben lassen sich nicht mit Zahlen belegen, da es sich dabei nur um oft vorkommende Feststellungen der Patienten handelt, ohne daß danach gefragt wurde.

Die Tatsache, daß durch Jodbehandlung der Kröpfe eine so große Zahl von Thyreotoxikosen direkt entsteht, eine noch größere wesentlich verschlimmert wird, läßt immer wieder die Frage auftauchen, welche Schilddrüsen auf Jod mit einer Hyperthyreose antworten, ob dies an der Art der Jodmedikation liegt, am Kropf oder an anderen Ursachen der allgemeinen Körperverfassung. Es wäre auch interessant, festzustellen, wieweit bei der Kropffrage und bei den geographischen Verschiedenheiten der Thyreotoxikosen rassische Unterschiede mitspielen *(Sauerbruch*[7], *Schittenhelm*[16]*)*. Bezüglich der Menge der in Frage kommenden „toxischen" Jodgaben werden die verschiedensten Angaben gemacht. Schon Gaben von 0,5 mg täglich können bei bestehendem Kropf schwerste Thyreotoxikosen auslösen *(de Quervain*[8]*)*. Einige Patienten gaben an,

daß allein nach längerem Gebrauch von Vollsalz die Beschwerden allmählich begonnen haben. In anderen Fällen werden aber sehr hohe Joddosen als Ursache der Thyreotoxikosen angegeben. Einige Angaben der Patienten, wie: täglich 2 Tropfen Jod im Glas Wasser, oder in kurzer Zeit 70 Tabletten, mögen als Beispiel genügen.

Diese verschiedenen Jodmengen zeigen, daß es nicht nur von der Höhe der Dosis, sondern sicher auch von der Beschaffenheit und Reaktionsbereitschaft der Struma abhängt, ob es auf Jod zur Ausschwemmung des Schilddrüsenhormons kommt. So wird mitgeteilt, daß in der Beschaffenheit der Kröpfe geographische Unterschiede zu finden sind, in dem z. B. der Danziger Kropf an der Schwelle zur Hyperthyreose, der alpine Kropf an der Schwelle zur Hypothyreose stehe *(Wagner-Jauregg*[9]*)*. Die verschiedenen histologischen Befunde weisen ebenfalls auf solche Unterschiede der Kropfbeschaffenheit hin, wenn auch die einzelnen Zusammenhänge noch nicht klar sind.

Von großer Bedeutung für die Thyreotoxikosen ist die „allgemeine Konstitution" der Patienten. Wie sehr die Schilddrüse in ihrer Funktion abhängig ist von dem Zusammenwirken aller übrigen inneren Drüsen des Körpers, wie eine enge Beziehung und Wechselwirkung besteht zwischen allen Drüsen, Organen und dem Nervensystem, zeigen die folgenden Angaben über den *Einfluß von innersekretorischen Belastungen* auf die Entstehung von Thyreotoxikosen.

Da es sich bei den 1000 Fällen um 86% weibliche Patienten handelt, konnten die drei wichtigsten Perioden einer innersekretorischen Umstellung, Pubertät, Schwangerschaft, Klimakterium für die Untersuchung solcher Zusammenhänge wichtige Anhaltspunkte geben. Es galt also, festzustellen, bei welchen Patienten der Ausbruch der Beschwerden unmittelbar mit einer dieser drei Umstellungen zusammenhängt.

Eine solche Beziehung ließ sich in 342 Fällen einwandfrei nachweisen. 43 weibliche und 8 männliche Patienten bekamen ihre Beschwerden zur Zeit der Pubertät; bei 181 Frauen begannen die Beschwerden im Anschluß an eine Entbindung; bei 118 Frauen fällt der Beginn der Beschwerden mit den Wechseljahren zusammen. Dabei wurden nur die Fälle gerechnet, die direkt in der Zeit nach dem angegebenen Termin der Menopause zum Ausbruch kamen und höchstens bis zu 2 Jahren vorher und 3 Jahre nachher. Diese Zeitspanne wurde gewählt, da ja sowohl der Beginn der thyreotoxischen Beschwerden, als auch der Beginn der Wechseljahre meist kein genaues Datum ist, so daß durch diese Abgrenzung eher zu wenig als zuviel Fälle erfaßt wurden. Zu den Fällen, die nach einer Schwangerschaft ihre Beschwerden bekamen, wurden nur diejenigen gerechnet, bei denen der Beginn der Beschwerden bis höchstens 1 Jahr nach der Entbindung angegeben wurde. In den meisten Fällen fangen zwar die Beschwerden während der Schwangerschaft oder direkt nach der Entbindung an; da die Thyreotoxikose aber oft langsam und unauffällig

beginnt, also durch die Schwangerschaft ausgelöste Thyreotoxikosen dem Patienten unter Umständen erst viel später deutliche Beschwerden machen, sind auch bei diesen 181 Patienten eher zu wenig als zu viel Fälle erfaßt. Nicht mitgerechnet sind auch die zahlreichen Fälle, bei denen durch die Schwangerschaft zwar ein Kropf entstand, die thyreotoxischen Beschwerden aber erst später als 1 Jahr danach auftraten.

Die Zahl derjenigen Fälle, in denen keine dieser Ursachen direkt nachzuweisen sind, ist dehalb auch verhältnismäßig hoch, und zwar 333 Frauen und 102 Männer. Das heißt aber nicht, daß sich alle diese Fälle, wenn eine genauere Untersuchung der Zusammenhänge möglich wäre, unter die bisher genannten Gruppen von Ursachen (Jod, innersekretorische Belastungen) einordnen ließen. Vielmehr ist anzunehmen, daß diese Thyreotoxikosen aus anderen, nicht erfaßten äußeren oder inneren Anstößen entstanden sind. Ein Hinweis auf solche Anstöße ist die Feststellung, daß ein Teil dieser Thyreotoxikosen ohne nachweisbare Ursachen vorwiegend in ganz bestimmten Bezirken (vor allem Rosenheim und Freising) zum Ausbruch gekommen sind, so daß in diesen Fällen irgendwelche Umwelteinflüsse mitgewirkt haben könnten. Außerdem ist auffällig, daß in einigen Bezirken wie Ebersberg und Miesbach (die, wie oben erwähnt, schon durch besonders hohe Beteiligung bei der geographischen Verteilung der Fälle in Bayern sich auszeichneten) fast ausschließlich die Thyreotoxikosen im Anschluß an innersekretorische Belastungen entstanden sind. Die Tabelle über solche Zusammenhänge in den Bezirken Oberbayerns zeigt Einzelheiten darüber.

Tabelle der Verteilung der Fälle mit Berücksichtigung der Entstehungsart der Thyreotoxikosen (einige besondere Bezirke in Bayern).

Bezirk	Innersekretorische Ursachen	Jod als Ursache	Keine Ursache	Verschiedene Ursachen
München	168	78	232	26
Altötting	10	4	16	1
Ebersberg	17	2	9	0
Freising	0	3	5	0
Fürstenfeldbruck	7	3	12	0
Garmisch	0	0	4	0
Miesbach	15	5	8	1
Pfaffenhofen	9	0	4	1
Rosenheim	1	7	8	2
Kaufbeuren	2	4	5	0

Außer den Fällen mit Jod und innersekretorischer Belastung als Ursache sind noch 26 Frauen und 3 Männer zu erwähnen, die ihre Beschwerden trotz vorheriger Strumektomie bekamen. Dann noch 10 Frauen und 2 Männer, die im Anschluß an schwere Krankheiten und Operationen (bei diesen Operationen können auch die Jodpinselungen die Thyreotoxikose ausgelöst haben) erkrankten, aber nur 4 Patienten, bei

denen eine seelisches Trauma als auslösendes Moment nachweisbar ist, obwohl ausdrücklich danach gefragt wurde. Dies ist eine außerordentlich geringe Zahl wenn man bedenkt, daß z. B. für andere Gegenden ein seelisches Trauma und Unfälle in 63% der Fälle als auslösende Ursache angegeben werden *(Braun* [10]*)*. Bei 31 Frauen und 5 Männern ließ sich eine Einteilung in diese Gruppen nicht vornehmen. Außer diesen 1000 Fällen war eine große Zahl nicht brauchbar, da entweder die Krankengeschichten unvollkommen oder die Angaben der Patienten ungenügend waren.

Die Tabelle aller Erkrankungsursachen unserer 1000 Fälle ist also folgende:

Ursachen	Frauen	Männer	Zahl der Fälle Frauen	Zahl der Fälle Männer	Von diesen nahmen Jod Frauen	Von diesen nahmen Jod Männer
Pubertät	43	8			23	4
Geburten	181		342	8	98	0
Klimakterium	181				50	0
Jod als Ursache			112	22	112	22
Keine erkennbare Ursache			333	102	137	38
Nach Strumektomie			26	3	16	2
Nach Operation und Krankheit			10	2	0	0
Nach seelischem Trauma			4	0	0	0
Unklare Fälle			31	5	0	0
			858	142	436	66
			1000		502	

Um ein klareres Bild von dem Zusammenhang der einzelnen Ursachen der Thyreotoxikosen und dem Alter der Patienten bei Ausbruch der Erkrankung zu bekommen, wurde eine Kurve der *gesamten Altersverteilung* aufgestellt (s. Abb. 1).

Es zeigt sich dabei eine geringe Häufung der Erkrankungen um das 17. Lebensjahr; eine weitere erhebliche Vermehrung der Fälle bis zum 25. Lebensjahr, dann ein neuer Gipfelpunkt um 35 herum und zuletzt ein vermehrtes Auftreten von Erkrankungen im Alter von 45—50 Jahren.

Wenn man nun die Kurve der einzelnen Erkrankungsursachen in der Altersverteilung gesondert betrachtet, so wird der Gesamtverlauf klarer. Die Kurve der Fälle, die mit Pubertät, Geburten und Klimakterium zusammenhängen, zeigt, daß die drei Gipfelpunkte um das 17., 25. und 45. Jahr durch die innersekretorischen Umstellungen in diesem Alter zu erklären sind (s. Abb. 2).

Die Fälle, in denen Jod die Erkrankung ausgelöst hat, verteilen sich ziemlich gleichmäßig übr alle Altersstufen und zeigen auch in dem Alter um das 17 Jahr, in dem doch am häufigsten Jod genommen wird, da der Kropf meist in diesem Alter auftritt, keine Vermehrung. Nur im höheren Alter verschwinden die Jodfälle fast ganz.

Einen ungewöhnlichen Verlauf zeigen dagegen die Fälle, in denen keine erkennbare Ursache nachzuweisen war (s. Abb. 3).

Im großen und ganzen sind sie prozentual gleichmäßig an der Erkrankungszahl der einzelnen Altersstufen beteiligt, zeigen eine kleine

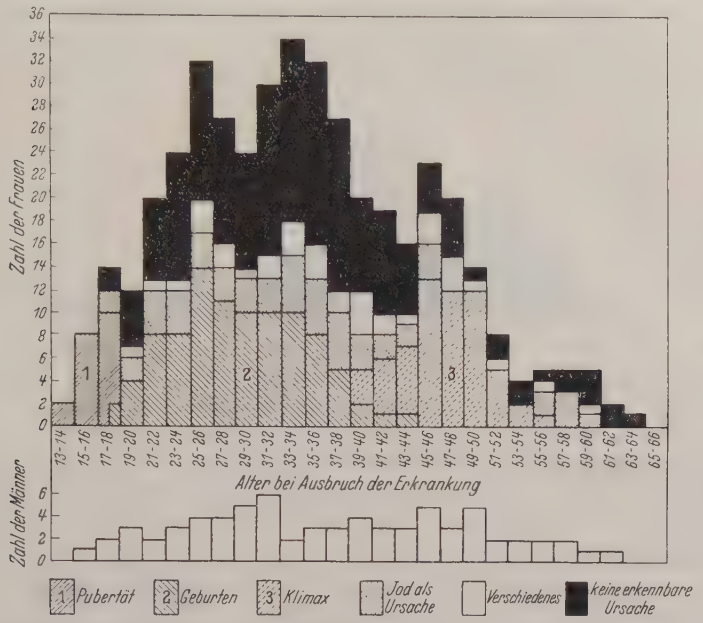

Abb. 1. Altersverteilung unter Berücksichtigung der Ursachen, die zur Erkrankung führten.

Erhöhung um das 25. Lebensjahr, die vielleicht auf nicht erfaßte Fälle nach Schwangerschaften zurückzuführen ist. Aber ein ganz besonders

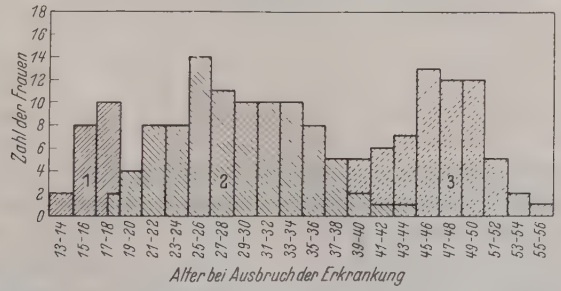

Abb. 2. Altersverteilung der Fälle, die nach innersekretorischer Belastung erkrankten (1 Pubertät, 2 Geburten, 3 Klimax).

hoher Anstieg der Zahl der Erkrankten ohne erkennbare Ursache zeigt sich vom 31.—38. Lebensjahr. Durch diese Häufung ist in der gesamten Altersverteilung der Gipfelpunkt bei 34 Jahren zu erklären. Es muß

also bei diesen Frauen in diesem Alter eine Ursache auftreten, die für die besondere Häufung der Erkrankungen um diese Zeit verantwortlich ist.

Betrachten wir in diesem Zusammenhang die Kurve der Altersverteilung der Frauen, die ledig und kinderlos geblieben sind, so zeigt sich eine auffällige Übereinstimmung des Aufstieges der Erkrankungszahlen zwischen dem 31. und 38. Lebensjahr mit einer Häufung der Zahl der Kinderlosen und Ledigen etwa um dieselbe Zeit (s. Abb. 4).

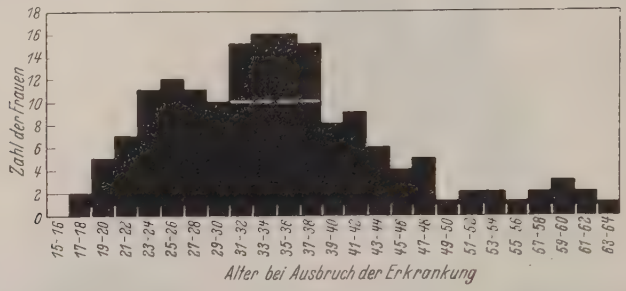

Abb. 3. Altersverteilung der Fälle, die ohne erkennbare Ursache erkrankten.

Normalerweise müßte die Kurve der *Ledigen und Kinderlosen* vom Gipfelpunkt bei 25 Jahren allmählich abfallen, da von diesem Alter ab immer mehr Ehen geschlossen werden. Dieser Verlauf ist auch bis zum 30. Lebensjahr angedeutet und setzt sich vom 40. Jahr ab wieder fort.

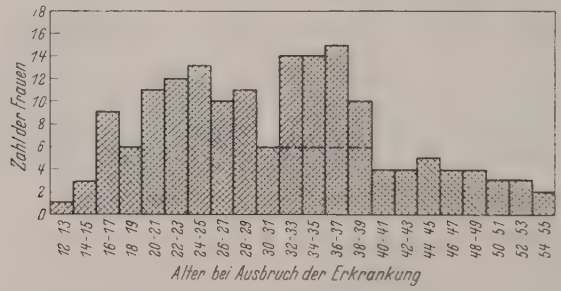

Abb. 4. Erkrankungsalter der Frauen, die ledig und kinderlos geblieben sind.

Nur von dem 32.—39. Lebensjahr ist eine plötzlich einsetzende, besonders starke Häufung der Ledigen und Kinderlosen zu verzeichnen. Die große Zahl der Ledigen in diesem Alter kann man vielleicht damit erklären, daß gerade diese Frauen zur Zeit der Kriegsjahre im heiratsfähigen Alter waren, wo die Zahl der Eheschließungen ja allgemein zurückging (unsere Fälle erkrankten in der Zeit von 1927—1937). Damit ist aber nicht erklärt, wieso gerade diese Frauen, die dadurch kinderlos geblieben sind, in solch hoher Zahl und gerade in diesem Alter erkrankten.

Erklärungen der Zusammenhänge könnten sich nur in Vermutungen ergeben; denn es läßt sich nicht feststellen, ob diese Frauen erkrankten,

weil sie ledig und damit kinderlos geblieben sind, es also nicht zu dem physiologischen Ereignis einer Schwangerschaft gekommen ist, oder ob gerade diese Frauen ledig geblieben sind, weil sie schon die Anlage einer innersekretorischen Störung (und vielleicht damit Störung der normalen Psyche) in sich trugen.

Überhaupt ist im ganzen die Zahl der Ledigen und Kinderlosen außergewöhnlich hoch. Nur 514 Frauen haben Kinder und 344 Frauen sind ledig und kinderlos geblieben. Für Männer gilt dasselbe, 62 Männer sind ledig und kinderlos und nur 81 Männer haben Kinder.

Es liegt also zweifellos ein Zusammenhang zwischen Thyreotoxikosen und Fruchtbarkeit vor. Wieweit dabei die Hyperfunktion der Schilddrüse als Ursache der Unfruchtbarkeit oder aber die Störung der Sexualdrüsen indirekt als Ursache der Hyperthyreose zu betrachten ist, läßt sich nicht leicht feststellen. Ein Einfluß der Funktion der Geschlechtsdrüsen auf die Thyreotoxikosen hat sich aber immer wieder, auch im Tierexperiment nachweisen lassen. So stellt z. B. *Gessler* [11] fest, daß Verminderung des Follikulins zur Ausschüttung thyreotropen und gonadotropen Hormons der Hypophyse führt, und daß damit die Thyreoidea zu vermehrter Sekretion veranlaßt wird, während umgekehrt die Injektion von Ovarialhormon bei experimentell hyperthyreoten Ratten zu einer raschen Senkung des Grundumsatzes auf dem Weg über die Hypophyse führt [12].

In diesem Zusammenhang ist auch die Frage der *Fehlgeburten* und *Regelstörungen* bei Patienten mit Thyreotoxikose von Bedeutung. Wie schon erwähnt, sind von den 858 Frauen 344 Frauen kinderlos (von diesen 231 ledig und 113 Frauen kinderlos und verheiratet). Von den 113 kinderlosen aber verheirateten haben 15 Frauen ausschließlich Fehlgeburten gehabt und von den Frauen, die normale Geburten hatten, haben 123 Frauen außerdem eine und mehr Fehlgeburten gehabt, und zwar die Fehlgeburten meist nach Ausbruch der Thyreotoxikose.

Im ganzen haben also von den 528 Frauen, die konzipiert haben, 138 Frauen (25%) Fehlgeburten gehabt und nur 390 Frauen ausschließlich normale Geburten. Dazu ist wieder zu bemerken, daß es sich hierbei um Angaben der Patienten selbst handelt, also diese Zahlen die niedrigsten sind, da Fehlgeburten unter Umständen verschwiegen werden. Auf einen solchen Zusammenhang zwischen Fehlgeburten und Thyreotoxikosen weist auch *Kneer* hin in seinem Aufsatz über „habituellen Abort“ [13].

Diese hohe Zahl von Fehlgeburten bei Patienten mit Thyreotoxikose zeigt wieder, daß entweder die Hyperthyreose einen ungünstigen Einfluß auf die Funktion der Ovarien hat, oder daß in diesen Fällen eine vorhandene Funktionsstörung der Geschlechtsdrüsen eine Hyperthyreose begünstigt hat. Ein weiterer Hinweis auf diese engen Zusammenhänge der inneren Drüsen sind auch starke Regelstörungen, die bei 15 Patienten zusammen mit den thyreotoxischen Beschwerden aufgetreten sind.

Weiterhin bemerkenswert ist die häufige Angabe der Patientinnen, sie hätten zur Zeit der Menarche oder bald darauf *Bleichsucht* gehabt, meist zugleich mit Regelstörungen. Obwohl nicht danach gefragt worden war, haben dies 16 Patienten von selbst angegeben. Zwar läßt sich nicht feststellen, in wie vielen dieser Fälle es sich um eine echte Chlorose handelt, die ja heute äußerst selten geworden ist. Aber diese verhältnismäßig hohe Zahl solcher ungefragter Äußerungen weist wieder auf den engen Zusammenhang von Schilddrüse und Ovarien hin. Denn die Chlorose wird mit einer mangelhaften Funktion der Ovarien in Verbindung gebracht, und es wurde schon erwähnt, daß andererseits eine Dysfunktion der Ovarien die Hypophyse zur Ausschüttung thyreotropen Hormons veranlaßt.

Alle diese Angaben und Feststellungen zeigen immer wieder, wie sehr die Thyreotoxikosen in ihren verschiedenen Formen nicht allein von einer Hyperfunktion der Schilddrüse aus zu betrachten sind, sondern wie in allen Fällen, ob es sich um Jodthyreotoxikosen oder um Thyreotoxikosen im Anschluß an innersekretorische Belastung handelt, das Krankheitsbild nur zu verstehen ist, wenn dabei die gesamte Körperverfassung der Kranken und die Mitbeteiligung aller innersekretorischen Drüsen berücksichtigt wird.

Wenn auch in dieser Arbeit, die auf Krankengeschichten und Angaben der Patienten aufgebaut ist und in der dadurch nur recht grobe Zusammenhänge untersucht werden konnten, keine wesentlichen Verschiedenheiten zwischen leichten, mittleren und schweren Thyreotoxikosen festzustellen waren, so gibt es doch sicher in dem so komplizierten und vielgestaltigen Krankheitsbild feinere Unterschiede. Die Tatsache aber, daß die Ergebnisse dieser Arbeit, wenigstens was die hier erfaßten Faktoren anbelangt, fast gleichmäßig für die verschiedenen Grade der Thyreotoxikose galten, ist ein Beweis für die gemeinsame Voraussetzung aller Krankheitsbilder mit Überfunktion der Schilddrüse, nämlich die enge Beziehung zu allen anderen Drüsen, Organen und dem Nervensystem.

Zusammenfassung.

Die Arbeit „Untersuchungen über Thyreotoxikosen in Bayern" behandelt vier Fragen:

Erstens wurde nach Besonderheiten in der geographischen Verteilung der Thyreotoxikosen in Bayern gesucht, sowohl in bezug auf Herkunft der Erkrankten, als auch in bezug auf Entstehungsart der Thyreotoxikosen. Dabei konnten keine eindeutigen Ergebnisse gefunden werden, da das bearbeitete Material wegen seiner Herkunft aus nur Münchener Kliniken eine einseitige Verteilung zeigte. Die Erkrankungshäufigkeit der Frauen ist 85%, der Männer 14%; echten Basedow haben von diesen bayerischen Thyreotoxikosen nur 5,6%.

Zweitens wurde die Kropffrage behandelt, wobei sich ergab, daß über die Hälfte der Fälle ihren Kropf schon längere Zeit vor Ausbruch der Thyreotoxikose hatten (50% seit Jugend).

Drittens: Im Zusammenhang hiermit wurde untersucht, ob sich ein deutlicher Zusammenhang von Jodgaben und Thyreotoxikosen nachweisen lasse. Bei den 1000 Patienten war dies in 134 Fällen festzustellen. Jod nahmen 502 Patienten.

Viertens: Außer diesen mehr örtlich bedingten Fragen wurde die Beziehung der Thyreotoxikosen zu innersekretorischen Belastungen wie Pubertät, Schwangerschaft und Klimakterium besonders beachtet. Es ließ sich dabei in Kurven, die das Alter bei Ausbruch der Thyreotoxikose berücksichtigten, ein klarer Zusammenhang nachweisen. Dabei wurde auch kurz auf eine auffällige Kinderlosigkeit und auf häufige Fehlgeburten der Patienten mit Thyreotoxikosen eingegangen, sowie auf Zusammenhänge mit Regelstörungen und Bleichsucht.

Literatur.

[1] *Morawitz, P.:* Arch. klin. Chir. **167**, 372 (1931). — [2] *Kocher, A.* u. *Basedow:* In *Kraus-Brugsch'* Spezielle Pathologie und Therapie, Bd 11, S. 183. — [3] *Kocher, A.* u. *Basedow:* In *Kraus-Brugsch'* Spezielle Pathologie und Therapie, Bd. 1, S. 751 und Bd. 11, S. 183. — [4] *Zimmerle, M.:* Chem. Zbl. **1937**, 3817. — [5] *Marine* u. *Lenhart:* Arch. int. Med. **4** (1909). — [6] *Breitner, B.:* Wien. med. Wschr. **1922 II**, 1923. — [7] *Sauerbruch, F.:* Arch. klin. Chir. **167**, 364 (1931). — [8] *Quervain, de:* Erg. Physiol. **24**, 701 (1925). — Schweiz. med. Wschr. **1923 I**, 10. — [9] *Wagner-Jauregg:* Über Kropfätiologie, 1938. — [10] *Bram:* Amer. Med. **36**, 19 (1930). — [11] *Cressler:* Chem. Zbl. **1937**, 3337. — [12] *Hall:* Chem. Zbl. **1937**, 4808. — [13] *Kneer, M.:* Münch. med. Wschr. **1938 II**, 1501. — [14] Zweite internat. Kropfkonferenz (Bern), Verhandlungsbericht. — [15] *Eugster, J.:* Zur Erblichkeitsfrage der endemischen Struma, 1.—3. Teil. [16] *Schittenhelm, A.:* Hippokrates **1936**, 1101.

Lebenslauf.

Am 19. Oktober 1913 wurde ich in Frankfurt a. M. als Sohn des Hermann Velte und seiner Ehefrau, geb. Wagner, geboren.

In Nieder-Ramstadt bei Darmstadt besuchte ich 4 Jahre lang die Volksschule. Anschließend war ich auf dem humanistischen Gymnasium in Darmstadt, wo ich am 1. März 1933 die Reifeprüfung bestand. Im Mai 1933 trat ich in die SS ein. Im Sommer 1933 war ich im Arbeitsdienst (freiwilliges Werkhalbjahr für Abiturienten) und dann in einem Wehrsportlager im Sennelager.

Im Winterhalbjahr 1933/34 begann ich in Tübingen das Studium der Medizin und trat dort in den NSDSTB. ein. Oktober 1934 bestand ich dann das Vorphysikum mit der Note I. Dann war ich ein Semester in Bonn und zwei Semester in Hamburg, wo ich am 4. März 1936 das Physikum mit der Note II bestand.

Zum klinischen Studium bin ich seit Sommer 1936 in München. Seit Mai 1937 bin ich Mitglied der NSDAP.

Für die Übernahme der Arbeit bin ich Herrn Prof. Dr. *Schittenhelm* zu besonderem Dank verpflichtet. Herrn Dr. *Brandt* möchte ich für die Bereitstellung des Materials und die freundliche Hilfe bei der Arbeit herzlich danken.

Heinz Velte.